



NOMENCLATURA, MÉTODOS DE ISOLAMENTO E DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA EM ANDAMENTO

**Gabriela Soares Esteves¹; Isabella Ferreira de Carvalho¹; Luíza Batistuta Maciel
Pires¹; Rinaldo Wellerson Pereira²**

¹Discente de Medicina – Universidade Católica de Brasília;

²Docente de Medicina – Universidade Católica de Brasília.

E-mail: gabriela.sesteves@a.ucb.br; isabella.c2024@a.ucb.br; luiza.maciel@a.ucb.br;
rinaldo@p.ucb.br.

RESUMO

O diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) utiliza métodos de neuroimagem e biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, que podem ser invasivos, de custo elevado e acesso limitado. Nesse contexto, as vesículas extracelulares (VEs) presentes em fluidos biológicos, especialmente aquelas enriquecidas para origem neuronal, têm sido estudadas como alternativa minimamente invasiva para diagnóstico e monitoramento da doença. Esta revisão sistemática objetiva analisar a nomenclatura, os métodos de isolamento e o desempenho diagnóstico relatado nos estudos que investigam VEs como biomarcadores na DA. Foram concluídas a extração de dados e a avaliação do risco de viés de 21 estudos publicados entre 2019 e 2025. Foram identificadas 19 designações distintas para as VEs, com plasma em 11 estudos e imunocaptura em 10. Oito estudos relataram $AUC \geq 0,95$, com valores máximos de 0,9983 e 0,993. Na avaliação do risco de viés, 12 estudos foram classificados como de alto risco e 9 apresentaram algumas preocupações.

Palavras-chave: vesículas extracelulares; doença de Alzheimer; biomarcadores.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) envolve avaliação clínica, biomarcadores e neuroimagem, incluindo biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, que podem apresentar limitações de invasividade, custo e disponibilidade. Nesse contexto, as vesículas extracelulares (VEs) têm sido investigadas como fontes de biomarcadores por conterem proteínas, lipídios e ácidos nucleicos relacionados às suas células de origem (Welsh et al., 2024). Presentes em fluidos biológicos, especialmente quando enriquecidas para origem neuronal, representam alternativa minimamente invasiva para investigar alterações associadas à DA. Estudos identificaram alterações em proteínas relacionadas à β -amiloide, tau e função sináptica, além de diferentes RNAs, com potencial diagnóstico e para identificação de alterações antes das manifestações cognitivas (Jia et al., 2021).

Apesar desse potencial, há heterogeneidade na nomenclatura, no isolamento, na caracterização e nos biomarcadores avaliados, dificultando a comparação e a reprodutibilidade dos achados. A MISEV2023 ressalta a necessidade de maior rigor na descrição e caracterização das VEs (Welsh et al., 2024). Resultados de acurácia elevados também devem ser interpretados com cautela quando provenientes de amostras pequenas ou sem validação independente. Diante dessas lacunas, esta revisão analisa as evidências sobre VEs como biomarcadores na DA, considerando nomenclatura, isolamento e desempenho diagnóstico.



OBJETIVO

Analisar a nomenclatura, os métodos de isolamento e o desempenho diagnóstico relatados nos estudos que investigam vesículas extracelulares como biomarcadores na doença de Alzheimer.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática segundo as recomendações PRISMA 2020 (Page et al., 2021), registrada no PROSPERO (CRD420251070601). Foram elegíveis estudos originais publicados a partir de 2010, em inglês, português ou espanhol, incluindo participantes com DA, comprometimento cognitivo leve ou controles pareados por idade, que avaliassem VEs isoladas de fluidos biológicos para diagnóstico, estadiamento ou monitoramento da doença.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Scopus e Web of Science. A triagem foi realizada por três revisores independentes, com resolução de divergências por consenso, e a extração por formulário padronizado, contemplando características dos estudos, fluidos, nomenclatura, métodos de isolamento e caracterização, biomarcadores e desempenho diagnóstico. A nomenclatura foi analisada segundo a MISEV2023 (Welsh et al., 2024), mantendo-se os termos utilizados pelos autores.

Devido à heterogeneidade clínica e metodológica, os resultados foram sintetizados narrativamente, sem meta-análise. O risco de viés foi avaliado conforme o desenho e o objetivo dos estudos, utilizando QUADAS-2 para estudos de acurácia diagnóstica (Whiting et al., 2011), PROBAST para modelos preditivos (Wolff et al., 2019), QUIPS para estudos prognósticos (Hayden et al., 2013) e JBI para estudos transversais (Moola et al., 2020).

RESULTADOS

Foram identificados 379 registros nas bases de dados, sendo 97 no PubMed, 204 no Scopus e 78 no Web of Science. Após a remoção de 115 duplicatas, 264 registros foram submetidos à triagem, dos quais 204 foram excluídos. Dos 60 relatórios avaliados quanto à elegibilidade, 39 foram excluídos, resultando na inclusão de 21 estudos, publicados entre 2019 e 2025. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos está apresentado na Figura 1.

Entre os estudos incluídos, foram identificadas 19 designações distintas para as VEs, evidenciando importante heterogeneidade terminológica. Predominaram os termos exossomos, pequenas VEs e VEs derivadas de neurônios. Também houve diversidade quanto aos fluidos biológicos e às estratégias de isolamento, com predominância de amostras plasmáticas e de métodos baseados em imunocaptura. Nenhum estudo apresentou isolamento compatível com uma população de microvesículas segundo os critérios adotados nesta revisão à luz das recomendações da MISEV2023.

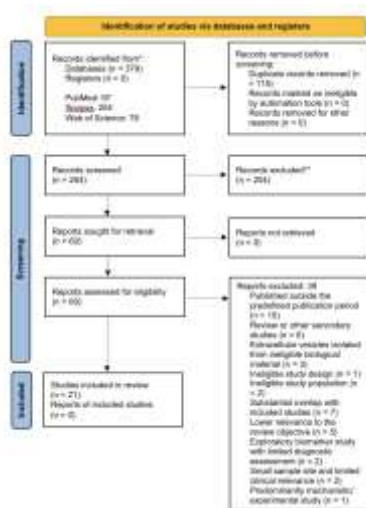
Os biomarcadores avaliados incluíram proteínas relacionadas à β -amiloide, tau e função sináptica, além de diferentes assinaturas de RNA e painéis multimarcadores. Em parte dos estudos, essas abordagens apresentaram desempenho diagnóstico elevado, incluindo valores de AUC $\geq 0,95$, com os maiores resultados observados em estudos que utilizaram painéis de múltiplos biomarcadores: 0,9983, em estudo com 82 participantes (Pham et al., 2024), e 0,993, em estudo com 40 participantes (Hu et al., 2024). Entretanto, os resultados foram heterogêneos, tanto em relação aos biomarcadores quanto aos métodos de isolamento e caracterização empregados.

Quanto ao risco de viés, os estudos foram avaliados conforme diferentes ferramentas, de acordo com seu desenho e objetivo. Na classificação global harmonizada, 12 estudos foram considerados de alto risco e 9 apresentaram algumas preocupações, sem estudos classificados

como de baixo risco. Apesar dos resultados diagnósticos promissores, os tamanhos amostrais reduzidos, a heterogeneidade metodológica e a ausência de validação externa em parte dos estudos limitam a comparabilidade e a interpretação dos achados. A distribuição dos principais resultados é apresentada na Tabela 1.

Figura 1

Fluxograma da seleção dos estudos



Nota. n = número de registros ou estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Tabela 1

Síntese dos principais resultados dos 21 estudos incluídos

Aspecto	Resultado	Especificações
Estudos incluídos	21	Publicados entre 2019 e 2025
Designações de VEs	19	Predomínio de exossomos, pequenas VEs e VEs derivadas de neurônios
Fluido biológico	Plasma: 11; soro: 3; LCR: 2; combinações: 5	LCR presente em 6 estudos no total
Isolamento	Imunocaptura: 10; ultracentrifugação: 5; coluna/plataforma: 5; precipitação: 1	Imunocaptura isolada ou após precipitação
AUC $\geq 0,95$	8 estudos	Maior: 0,9983 (Pham et al., 2024); seguida de 0,993 (Hu et al., 2024)
Risco de viés	QUADAS-2: 6; PROBAST: 7; QUIPS: 6, JBI: 2	12 classificados como alto risco e 9 com algumas preocupações

Nota. Dados sintetizados a partir dos 21 estudos incluídos na revisão sistemática. AUC = área sob a curva; LCR = líquido cefalorraquidiano; VEs = vesículas extracelulares.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

CONCLUSÃO



Os estudos analisados mostram grande heterogeneidade na nomenclatura, no isolamento e na caracterização das VEs utilizadas como biomarcadores na DA. Embora o termo “microvesícula” apareça na literatura, nenhuma população avaliada nos 21 estudos foi compatível com a definição da MISEV2023. Os resultados de acurácia diagnóstica devem ser interpretados com cautela diante de amostras pequenas, ausência de validação externa e risco de viés. A padronização da nomenclatura, dos métodos de isolamento e caracterização e a validação em coortes independentes são necessárias para avaliar a aplicabilidade clínica desses biomarcadores.

REFERÊNCIAS

- Hayden, J. A., van der Windt, D. A., Cartwright, J. L., Côté, P., & Bombardier, C. (2013). Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine*, 158(4), 280–286. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>
- Hu, S., Zhang, L., Su, Y., Liang, X., Yang, J., Luo, Q., & Luo, H. (2024). Sensitive detection of multiple blood biomarkers via immunomagnetic exosomal PCR for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Science Advances*, 10(13), eabm3088. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm3088>
- Jia, L., Zhu, M., Kong, C., Pang, Y., Zhang, H., Qiu, Q., Wei, C., Tang, Y., Wang, Q., Li, Y., Li, T., Li, F., Wang, Q., Li, Y., Wei, Y., & Jia, J. (2021). Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage. *Alzheimer's & Dementia*, 17(1), 49–60. <https://doi.org/10.1002/alz.12166>
- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P.-F. (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *JBIM manual for evidence synthesis*. JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pham, L. H. P., Chang, C.-F., Tuche, K., Liu, F., & Chen, Y. (2024). Assessing Alzheimer's disease via plasma extracellular vesicle-derived mRNA. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 16(3), e70006. <https://doi.org/10.1002/dad2.70006>
- Welsh, J. A., Goberdhan, D. C. I., O'Driscoll, L., Buzás, E. I., Blenkiron, C., Bussolati, B., Cai, H., Di Vizio, D., Driedonks, T. A. P., Erdbrügger, U., Falcon-Perez, J. M., Fu, Q.-L., Hill, A. F., Lenassi, M., Lim, S. K., Mahoney, M. G., Mohanty, S., Möller, A., Nieuwland, R., ... Witwer, K. W. (2024). Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, 13(2), e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>
- Whiting, P. F., Rutjes, A. W. S., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., Leeflang, M. M. G., Sterne, J. A. C., & Bossuyt, P. M. M. (2011). QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 155(8), 529–536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- Wolff, R. F., Moons, K. G. M., Riley, R. D., Whiting, P. F., Westwood, M., Collins, G. S., Reitsma, J. B., Kleijnen, J., & Mallett, S. (2019). PROBAST: A tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Annals of Internal Medicine*, 170(1), 51–58. <https://doi.org/10.7326/M18-1376>

Financiamento: Universidade Católica de Brasília.